



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104542** (13) **C2**
(51) МПК

A61B 5/11 (2006.01)

A61B 5/16 (2006.01)

A61B 5/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 00788	(72) Винахідник(и):	Штанько Василь Андрійович (UA), Маріш Муза Юріївна (UA), Романчук Олександр Петрович (UA)
(22) Дата подання заявки:	23.01.2013	(73) Власник(и):	ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, провулок Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2014	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	UA 28748 A, 16.10.2000 Трутаев И.В., Стрилец О.П., Стрельников Л.С. Изучение специфической активности нового комбинированного антигипертензивного препарата // Запорожский медицинский журнал. - 2010. - том 12, №1. - С.34-36 [online] [Знайдено 25.10.2013] Знайдено в Internet <http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/zmzh/ 2010_1/tutaev.pdf> Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Быков А.В., Бекетов А.С. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России (ПИФАГОР II) // Качественная клиническая практика. - 2004. - No1. - С.17-27 [online] [Знайдено 25.10.2013] Знайдено в Internet <http://www.clinvest.su/articles/GCP_ 2004_1_5abstract.pdf> UA 9546 U, 15.10.2005 UA 46302 U, 10.12.2009 UA 42529 U, 10.07.2009 RU 2262885 C2, 27.10.2005 RU 2316996 C1, 20.02.2008 RU 2301618 C1, 27.06.2007
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.07.2013, Бюл.№ 13		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2014, Бюл.№ 3		

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується способу визначення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на первинну артеріальну гіпертензію (ПАГ). У способі передбачено після проведення досліджень серцево-судинної системи до призначення перорально комплексу антигіпертензивних лікарських засобів та через 1 та 2 тижні після, визначення стану сенсомоторної функції шляхом комп'ютерного тестування рухів пацієнта з вимірюванням тривалості циклу руху (ТЦР), часу реалізації флексії (ЧРФ), часу реалізації екстензії (ЧРЕ), помилки корекції флексорів (ПКФ), помилки корекції екстензорів (ПKE),

UA 104542 C2

перемикання центральних установок (ПЦУ), короткочасної рухової пам'яті (КРП), плавності рухів (ПР), часу реакції на світло (ЧРС), візуально контрольованих рухів: превалювання тону екстензорів чи флексорів (ВКР), візуально неконтрольованих рухів: превалювання тону екстензорів чи флексорів (ВНР). При нормалізації досліджуваних показників призначену фармакотерапію вважають ефективною.

Винахід належить до галузей медицини, а саме до фармакології та клінічної кардіології, і може бути використаний для визначення ефективності антигіпертензивної терапії в хворих на первинну артеріальну гіпертензію (ПАГ).

ПАГ займає провідне місце серед усіх кардіоваскулярних захворювань як в Україні, так і за її межами. Згідно з офіційними даними Центра медичної статистики МОЗ України станом на 01.01.2012 року, в Україні зареєстровано 12292642 хворих на ПАГ, що складає близько третини дорослого населення країни. При цьому, незважаючи на великий арсенал антигіпертензивних лікарських засобів, ефективність лікування оцінюється на рівні 14 % в міських та 8 % - сільських мешканців країни.

Емпіричність лікування багато в чому обумовлена не лише браком знань щодо ролі генетичних, епігенетичних, саногенетичних і нервово-вегетативних механізмів у прогресуванні ПАГ, але і відсутністю надійних методик контролю ефективності призначеної фармакотерапії.

Відомо, що при призначенні антигіпертензивного лікування, згідно з діючими нормативними документами, необхідно орієнтуватися не лише на стадію та ступінь ПАГ, але й враховувати стан центральної та периферійної нервової систем пацієнта, які здатні модулювати фармакодинамічні властивості лікарських засобів.

Найбільш близьким до заявленого технічного рішення є спосіб контролю ефективності лікування артеріальної гіпертензії, який передбачає врахування результатів дослідження регіонального ниркового кровообігу для оцінки параметрів системної гемодинаміки [1].

Однак вказана методика визначення параметрів гемодинамічного забезпечення у хворих на ПАГ інвазивна та потребує введення в організм радіофармпрепарату, який не є індиферентною хімічною сполукою і може провокувати виникнення алергійних реакцій. Окрім цього, ця методика не дозволяє визначити якісні зміни вегетативної регуляції кров'яного тиску, що є важливим для вибору адресної антигіпертензивної терапії.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу визначення ефективності комплексного антигіпертензивного лікування шляхом тестування центральної, синаптичної і нервово-м'язової регуляції в хворих на ПАГ.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, додатково після проведення обов'язкових досліджень серцево-судинної системи визначають стан сенсомоторної функції шляхом комп'ютерного тестування рухів пацієнта з вимірюванням тривалості циклу руху (ТЦР), часу реалізації флексії (ЧРФ), часу реалізації екстензії (ЧРЕ), помилки корекції флексорів (ПКФ), помилки корекції екстензорів (ПKE), перемикання центральних установок (ПЦУ), короткочасної рухової пам'яті (КРП), плавності рухів (ПР), часу реакції на світло (ЧРС), візуально контрольованих рухів: превалювання тону екстензорів чи флексорів (ВКР), візуально неконтрольованих рухів: превалювання тону екстензорів чи флексорів (ВНР), після чого призначають перорально комплекс антигіпертензивних лікарських засобів, а саме: бісопролол 2,5 мг, периндоприлу аргінін 2,5 мг, індопамід 625 мкг один раз на добу, та сульпірид 30-35 мг один раз на добу о 19 годині, потім, спочатку через один, а потім через два тижні після початку лікування таким самим чином, як до початку антигіпертензивної терапії, оцінюють стан сенсомоторної функції і при нормалізації досліджуваних показників призначену фармакотерапію вважають ефективною.

Спосіб виконують наступним чином.

Пацієнту пропонують виконати на комп'ютерному вимірювачі рухів (ООО "Інтокс", Санкт-Петербург, 2001) три завдання для правої та лівої рук - відповідно. Дослідження проводять вранці, натщесерце. Обов'язковою вимогою для проведення тесту є відсутність прийому антигіпертензивних препаратів протягом п'яти днів. Критеріями виключення з тестування були: вторинна артеріальна гіпертензія; парези, паралічі і тремор верхніх кінцівок, порушення функції кисті з неможливістю стиснути її в кулак; одно- чи двостороння анопісія; приглухуватість, не коригована носінням слухового апарату; деменція; психічні захворювання, які роблять неможливим вербальний контакт із пацієнтом і правильне розуміння інструктажу; застосування лікарських засобів, які спричиняють гальмівний вплив на функціонування центральної нервової системи; гіпертензивний криз.

Перший тест полягає в тому, що пацієнт виконує повторювані повороти важеля в горизонтальній площині вправо-вліво в діапазоні, обмеженому світовими діодами. Перед виконанням тесту пацієнту надається інструктаж [2]: "Необхідно якомога швидше повертати важіль між світовими маркерами. Змінювати напрям руху на протилежний необхідно точно на світовому маркері". Цей тест дозволяє визначити якість рухів, що контролюються зором. Другий тест призначений для оцінки рухової активності, яка виконується без зорового контролю. У першій частині цього тесту пацієнт виконує рухи в тих самих умовах, що і в першому тесті, а потім, після звукового сигналу, він продовжує реалізацію теста з заплющеними очима. Третій

тест призначений для виміру латентного періоду рухової реакції на світовий подразник. Пацієнту надається наступний інструктаж: "Коли увімкнеться світовий маркер, необхідно відхилити важіль від первісного положення на довільну амплітуду і повернути його назад якомога точніше та швидше". Параметри, що характеризують рухову діяльність, обчислюються в автоматичному режимі. Оцінка отриманих величин проводиться методом центильного аналізу та співвідношення в п'ятибальному інтервалі: -2 - напружена гіпофункціональність; -1 - допустима гіпофункціональність; 0 - нормологічно зважена; +1 - допустима гіперфункціональність; +2 - напружена гіперфункціональність.

Центральна регуляція оцінювалася за показниками ПЦУ, нервово-м'язова - за ЧРС, синаптична - за ПКЕ, які вивчалися окремо для лівої і правої рук.

Приклад конкретного виконання способу.

1. Хворий К., 31 р., був обстежений в амбулаторних умовах на кафедрі внутрішньої медицини №2 Одеського національного медичного університету. Скарги на головний біль у потиличній ділянці та запаморочення при підвищенні артеріального тиску до 150/100 мм рт. ст. За результатами обов'язкової програми фізикальних та лабораторно-інструментальних методів дослідження встановлено клінічний діагноз: первинна артеріальна гіпертензія II стадії, 2 ступеню, ризик 2. Проведено дослідження стану сенсомоторної функції шляхом комп'ютерного тестування рухів, і призначена антигіпертензивна терапія: бісопролол 2,5 мг, периндоприлу аргінін 2,5 мг, індопамід 625 мкг один раз на добу, та сульпірид 30-35 мг один раз на добу о 19 годині. Потім, спочатку через один, а потім через два тижні після початку лікування таким самим чином, як до початку антигіпертензивної терапії, був оцінений стан сенсомоторної функції. Під час проведеного лікування самопочуття пацієнта покращилось, артеріальний тиск протягом доби коливався в межах 120/80-130/85 мм рт. ст. Динаміка досліджуваних показників, які відображують якість лікування конкретного хворого, наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка показників якості центральної та периферійної синаптичної передачі та нервово-м'язової рецепції хворого К.

Показники кінематограми	До початку терапії	Через тиждень від початку терапії	Через два тижні від початку терапії
ПКЕ, ліва рука	3,56	6,8	4,32
ПКЕ, права рука	11,29	10,26	6,75
ПЦУ, ліва рука	1,55	0,85	0,98
ПЦУ, права рука	0,45	1,15	1,05
ЧРС, ліва рука	0,174	0,198	0,194
ЧРС, права рука	0,236	0,191	0,198

Як видно з наведених даних, позитивний ефект від досліджуваної фармакотерапії реєструвався через два тижні регулярного прийому комплексу антигіпертензивних засобів. На стартовому етапі лікування розподіл досліджуваних величин реалізується наступним чином: ПКЕ лівої руки - нормативне значення, ПКЕ правої - напружена гіперфункціональність, ПЦУ лівої - допустима гіпофункціональність, ПЦУ правої - напружена гіпофункціональність, ЧРС лівої - нормологічно зважена, ЧРС правої - напружена гіпофункціональність. Через тиждень від початку комплексної фармакотерапії була зареєстрована наступна динаміка: ПКЕ лівої та правої рук - допустима гіперфункціональність, ПЦУ лівої - напружена гіпофункціональність, ПЦУ правої - допустима гіпофункціональність, ЧРС лівої та правої рук - допустима гіперфункціональність. Через два тижні прийому антигіпертензивних лікарських засобів величини ПКЕ лівої руки повернулись до меж нормативних величин, інші залишились без суттєвих змін. Це свідчить про поліпшення якості синаптичної та нервово-м'язової передачі, в той час як процеси на центральному рівні залишаються інтактними.

Експериментальна клінічна апробація заявленого способу на 30 пацієнтах дозволяє зробити наступні висновки:

- для визначення ефективності лікування було використане комп'ютерне тестування сенсомоторної функції, що дозволяє дослідити фармакодинамічні ефекти лікарського засобу на центральному, синаптичному та нервово-м'язовому рівнях регуляції;

- комбінована фармакотерапія бісопрололом 2,5 мг, периндоприлу аргініном 2,5 мг, індопамідом 625 мкг один раз на добу та сульпіридом 30-35 мг один раз на добу о 19 годині сприяє нормалізації функції нервової системи на нервово-м'язовому рівні регуляції;

- позитивний ефект від прийому вказаної комбінації лікарських засобів реєструється тільки через 2 тижні регулярного застосування;

5 - процеси на центральному рівні управління нервовою системою залишаються інтактними протягом усього курсу лікування бісопрололом 2,5 мг, периндоприлу аргініном 2,5 мг, індопамідом 625 мкг один раз на добу та сульпіридом 30-35 мг один раз на добу о 19 годині. Це свідчить про те, що досліджувана комбінація лікарських засобів ефективна лише на рівні периферійного управління нейросенсорними процесами, і є інтактною відносно модифікації центральних доменів регулювання.

10 Таким чином, запропонований спосіб визначення ефективності лікування ПАГ шляхом поетапного комп'ютерного тестування рухів, дозволяє з високим ступенем точності діагностувати вплив антигіпертензивних препаратів на центральну нервову систему (на центральному, синаптичному та на рівні нервово-м'язової регуляції), яка тісно пов'язані з вегетативною, а також призначати адекватну моно- та комбіновану фармакотерапію з урахуванням саногенетичних особливостей нервової системи конкретного пацієнта.

15 Джерела інформації:

1. Пат. 28748 А Україна, МПК⁶: А61В5/026. Спосіб контролю ефективності лікування артеріальної гіпертензії / Денисенко В.П., Топчій І.І., Петренко В.В., Снігурська І.О.; заявник та патентовласник Денисенко В.П. - № 97094602; заявл. 21.01.1998; опубл. 16.10.2000, Бюл. № 5, 2000.

20 2. Пивоваров В.В. Информационно-измерительные системы медицинской диагностики нервной регуляции кровообращения. - СПб., 2010 г. - 235 с.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25 Спосіб визначення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на первинну артеріальну гіпертензію, що включає лабораторно-інструментальне дослідження стану кардіоваскулярної системи, який **відрізняється** тим, що додатково після проведення обов'язкових досліджень серцево-судинної системи визначають стан сенсомоторної функції шляхом комп'ютерного тестування рухів пацієнта з вимірюванням тривалості циклу руху (ТЦР), часу реалізації флексії (ЧРФ), часу реалізації екстензії (ЧРЕ), помилки корекції флексорів (ПКФ), помилки корекції екстензорів (ПKE), перемикання центральних установок (ПЦУ), короточасної рухової пам'яті (КРП), плавності рухів (ПР), часу реакції на світло (ЧРС), візуально контрольованих рухів: превалювання тону екстензорів чи флексорів (ВКР), візуально неконтрольованих рухів: превалювання тону екстензорів чи флексорів (ВНР), після чого призначають перорально

30 комплекс антигіпертензивних лікарських засобів, а саме: бісопролол 2,5 мг, периндоприлу аргінін 2,5 мг, індопамід 625 мкг один раз на добу, та сульпірид 30-35 мг один раз на добу о 19 годині, потім, спочатку через один, а потім через два тижні після початку лікування таким самим чином, як до початку антигіпертензивної терапії, оцінюють стан сенсомоторної функції і при нормалізації досліджуваних показників призначену фармакотерапію вважають ефективною.

40

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601